

Dermatological compositions containing cis-urocanic acid.

Patentinumero: DE4121030
Julkaisupäivä: 1992-01-02
Keksljä: STAEB FRANZ DR (DE); SAUERMANN GERHARD DR (DE); HOPPE UDO DR (DE); ENGEL WALTER (DE)
Hakija: BEIERSDORF AG (DE)
Patentiluokitus
- kansainvälinen A61K31/415; A61K31/415; (IPC1-7): A61K31/415
- eurooppalainen A61K7/48C14F; A61K31/415
Hakemusnumero: DE19914121030 19910626
Etuolkeusnumero(t): DE19904020739 19900629

[Report a data error here](#)

Tiivistelmä ei ole saatavissa. DE4121030
Vastaavan julkaisun tiivistelmä **EP0467116**

→ | Dermatological compositions with an effective content of cis-urocanic acid and/or derivatives thereof, and the use of dermatological compositions containing cis-urocanic acid for the treatment and prophylaxis of inflammatory or allergic dermatoses and for the care and restoration of sensitive or stressed skin.

Tiedot saatu **esp@cenet** tietokannasta - Worldwide

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 41 21 030 A 1

(51) Int. Cl. 5:
A 61 K 31/415

(21) Aktenzeichen: P 41 21 030.1
(22) Anmeldetag: 26. 6. 91
(43) Offenlegungstag: 2. 1. 92

(30) Innere Priorität: (20) (23) (31)

29.06.90 DE 40 20 739.0

(71) Anmelder:

Beiersdorf AG, 2000 Hamburg, DE

(72) Erfinder:

Stäb, Franz, Dr., 2127 Echem, DE; Sauermann,
Gerhard, Dr., 2351 Wiemersdorf, DE; Hoppe, Udo,
Dr., 2000 Hamburg, DE; Engel, Walter, 2080
Pinneberg, DE

(54) Dermatologische Zusammensetzungen mit einem Gehalt an cis-Urocaninsäure

(57) Dermatologische Zusammensetzungen mit einem wirksamen Gehalt an cis-Urocaninsäure und/oder deren Derivate sowie die Verwendung dermatologischer Zusammensetzungen mit einem Gehalt an cis-Urocaninsäure zur Behandlung und Prophylaxe entzündlicher oder allergischer Dermatosen sowie zur Pflege und Wiederherstellung empfindlicher oder beanspruchter Haut.

DE 41 21 030 A 1

DE 41 21 030 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Produkte zur Behandlung und Prophylaxe entzündlicher, allergischer oder autoimmunreaktiver Dermatosen sowie zur Pflege und Wiederherstellung empfindlicher oder beanspruchter Haut. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Präparate zur topischen Anwendung.

5 Dermatosen erzeugen bei den Betroffenen ein starken Leidensdruck. Die Anzahl entzündlicher oder allergischer Dermatosen steigt in den industrialisierten Ländern stetig. Untersuchungen belegen, daß berufsbedingte Hauterkrankungen dabei offensichtlich eine wesentliche Rolle spielen. Besonders Berufsdermatosen sind für die erkrankten Personen von existentieller Bedeutung, da sie in vielen Fällen einen Berufswechsel erzwingen.

10 Zum mindest aber erfordern sie verstärkte Vorsichtsmaßnahmen. Produkte zur Behandlung dieser Erkrankungen sind an sich bekannt, insbesondere werden Antihistaminika oder Glucocorticoide eingesetzt. Zur Prophylaxe hingegen sind bislang keine geeigneten Präparate bekannt.

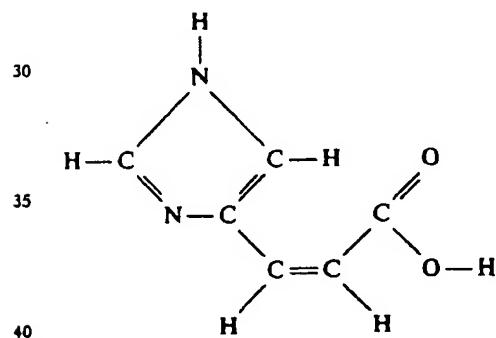
Die Zusammensetzungen des Standes der Technik, die mittlerweile in manchen handelsüblichen Formulierungen eingesetzt werden, haben jedoch einige Nachteile:

15 Antihistaminika verursachen bei vielen Personen Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Permanente Anwendung von Glucocorticoiden (z. B. Cortison) ist wegen vieler unangenehmer Nebenwirkungen aus medizinischen Gründen meist nicht vertretbar. Ähnliches gilt auch für die meisten sogenannten NSAID (non steroid anti-inflammatory drugs).

20 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es somit, Wege zu finden, die Nachteile des Standes der Technik zu vermeiden. Insbesondere sollten Mittel zur Verfügung gestellt werden, die wirksam zur Behandlung und Prophylaxe entzündlicher oder allergischer Dermatosen sowie zur Pflege und Wiederherstellung empfindlicher oder beanspruchter Haut eingesetzt werden können, ohne daß die geschilderten Nebenwirkungen auftreten.

25 Erfindungsgemäß werden diese Aufgaben gelöst durch dermatologische Zusammensetzungen mit einem wirksamen Gehalt an cis-Urocaninsäure oder deren Derivate.

25 cis-Urocaninsäure (auch cis-Urocansäure oder cis-4-Imidazolylacrylsäure genannt) ist durch folgende Strukturformel gekennzeichnet



Sie hat die Summenformel $C_6H_6N_2O_2$ und die Molekularmasse 138,12. cis-Urocaninsäure entsteht beispielsweise durch UV-Bestrahlung des trans-Isomeren, welches in der menschlichen Haut und auch im Schweiß vorkommt. Die Verwendung des trans-Isomeren als Sonnenschutzmittel ist bekannt.

45 Unter Derivaten der cis-Urocaninsäure werden in erster Linie verstanden ihre Ester und Salze sowie auch Produkte, die durch Substitution am Imidazolylrest entstehen.

Es hat sich in höchst überraschender Weise gezeigt, daß cis-Urocaninsäure antiphlogistisch wirkt, die Folgen allergischer Reaktionen mildert und in hohem Maße allergischen Reaktionen vorbeugt.

Aufgrund dieser antiphlogistischen und antiallergischen Potenz sind die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen wirksam gegen Psoriasis, Neurodermitis und Kontaktdermatitis und Autoimmunkrankheiten, wie z. B. Vitiligo, Pruritus, Alopecia areata, Ichthyose sowie Atopie, bei denen ein ähnlicher Wirkmechanismus vorliegt.

In den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen liegt die cis-Urocaninsäure vorzugsweise in Konzentrationen von 0,00001 mg/ml bis 60 mg/ml vor. Bevorzugt sind Zusammensetzungen mit Konzentrationen von 0,01 mg/ml bis 2,0 mg/ml, insbesondere von 0,05 mg/ml bis 1,0 mg/ml, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge der Zusammensetzung.

55 Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden topisch, auf der Haut des Patienten, angewandt. Bevorzugt sind mehrere Anwendungen am Tag in einer Zeit, die zur Heilung des Patienten ausreicht, z. B. 14 Tage, und in einer genügend großen Menge.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden ebefanlls topisch, auf der Haut des Patienten, angewandt, wenn Prophylaxe gewünscht ist. Bevorzugt sind mehrere Anwendungen am Tag in einer Zeit, die zur Prophylaxe des Patienten ausreicht, z. B. 14 Tage, und in einer genügend großen Menge.

Erfindungsgemäße cis-Urocaninsäure-haltige Formulierungen können vorteilhaft gewählt werden aus allen gängigen Anwendungsformen, z. B. Crèmes, Gelen, Lotionen, Sprays, Milchen usw. Es hat sich als günstig erwiesen, wäßrige oder alkoholisch/wäßrige oder alkoholische oder acetonisch/wäßrige oder acetonische oder acetonisch/alkoholische Lösungen der cis-Urocaninsäure in die Formulierungen einzuarbeiten.

65 Es ist ferner von Vorteil, den Zusammensetzungen Hilfs- und/oder Zusatzstoffe einzuverleiben, die die Stabilität der cis-Urocaninsäure bzw. deren Derivate erhöhen oder die aus galenischer Sicht die Qualität der Zusammensetzungen verbessern oder verändern.

DE 41 21 030 A1

Hilfs- und Zusatzstoffe sind beispielsweise Verdicker, Füllstoffe, Farbstoffe, Emulgatoren, zusätzliche Wirkstoffe wie Lichtschutzmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien, Penetrationsverstärker, Konservierungsmittel, Alkohol, Wasser, Salze, proteolytisch oder keratolytisch wirksame Substanzen usw.

Ganz besonders vorteilhaft ist es, den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen ungesättigte Fettsäuren zuzusetzen, da diese die Wirkung der cis-Urocaninsäure noch in überraschender Weise verstärken. Bevorzugt sind dabei gamma-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure, Ölsäure sowie deren Derivate, vorteilhaft die entsprechenden Ester und Salze. Die ungesättigten Fettsäuren liegen vorzugsweise in Konzentrationen von 0,2 bis 2,0 Gew.-% vor, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

Es ist durchaus günstig, Gemische aus cis- und trans-Urocaninsäure zu verwenden. Dabei geht die erfundungsgemäße Wirkung zwar von der cis-Verbindung aus, dennoch kann der Anwender aus den Eigenschaften der trans-Verbindung Nutzen ziehen. Vorteilhaft ist es, das Racemat aus cis- und trans-Urocaninsäure zu verwenden (1:1).

Insbesondere ist es auch vorteilhaft, trans-Urocaninsäure Ultravioletstrahlung auszusetzen, wobei ein Gemisch aus cis- und trans-Isomeren entsteht, und dieses Gemisch in die entsprechende Formulierung einzuarbeiten.

Ansonsten sind die üblichen Maßregeln zu beachten, die dem Fachmann bekannt sind.

Die folgenden Beispiele dienen dazu, die Erfindung zu beschreiben, ohne daß beabsichtigt ist, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken. cis-Urocaninsäure wird in den Beispielen abgekürzt als UCS.

Beispiel 1

20

Wäßrige Zubereitung (Gesichtswasser)

	Gew.-%	25
PEG-40-hydrogenated Castor Oil	0,811	
Dipropylenglycol	2,534	
PEG-8	1,521	
Na ₃ EDTA	0,253	
Polymer JR 125	0,025	30
UCS	0,750	
Wasser VES, ad	100,000	

Beispiel 2

35

Wäßrige Zusammensetzung

	Gew.-%	40
Polyfettsäureester (Cetiol HE)	16,000	
PPG-3-Myristylether (Witconol APM)	1,000	
Propylenglycol	3,000	
Glycerin	40,000	45
UCS	0,500	
Wasser VES, ad	100,000	

Beispiel 3

50

Hydrogel (Polyacrylatgel)

	Gew.-%	55
Acrylsäurepolymerisat (Carbopol 934)	1,000	
Tris(hydroxymethylamino)methan (Tris)	1,000	
Glycerin	2,000	
Propylenglycol	2,000	60
UCS	0,050	
Wasser VES, ad	100,000	

65

Beispiel 4

Hochwasserhaltige Zubereitung (sehr weich)

5		Gew.-%
	Ceteareth (Cremophor A 25)	0,100
	Cetearyl Alcohol (Lanette O)	0,400
	Vaseline, DAB 9	12,500
10	Mineralöl, DAB 9	11,000
	Ceteareth-6-stearylalkohol (Cremophor A 6)	6,000
	UCS	0,020
	Wasser VES, ad	100,000

15

Beispiel 5

Hochwasserhaltige Zubereitung (weich)

20		Gew.-%
	Ceteareth-25 (Cremophor A 25)	1,500
	Cetearyl Alcohol (Lanette O)	8,500
25	UCS	0,250
	Wasser VES, ad	100,000

30

Beispiel 6

Hochwasserhaltige Zubereitung (weich)

35		Gew.-%
	Ceteareth-25 (Cremophor A 25)	2,000
	Cetearyl Alcohol (Lanette O)	8,000
	Vaseline, DAB 9	10,000
	Mineralöl, DAB 9	10,000
40	UCS	0,100
	Wasser VES, ad	100,000

45

Hochwasserhaltige Zubereitung (mittelfest)

50		Gew.-%
	Ceteareth-25	3,000
	Cetearyl Alcohol (Lanette O)	17,000
	UCS	0,175
	Wasser VES, ad	100,000

55

60

65

Beispiel 8

Dünnflüssige Lotion

	Gew.-%	5
Ceteareth-25 (Cremophor A 25)	1,000	
Ceteareth-6-stearylalcohol (Cremophor A 6)	1,000	
Glycerin-mono-distearat (Tegin normal)	2,000	
Cetylalcohol	1,000	10
Isopropylmyristat	1,450	
Glycerin	1,000	
Polyvinylpyrrolidon	0,500	
UCS	0,125	15
Wasser VES, ad	100,000	

Beispiel 9

Dickflüssige Lotion

	Gew.-%	20
Ceteareth-25 (Cremophor A 25)	2,000	25
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000	
Mineralöl, DAB 9	5,000	
Propylenglycol	3,000	
Polyvinylpyrrolidon	0,500	
UCS	0,300	30
Wasser VES, ad	100,000	

Beispiel 10

W/O-Crème

	Gew.-%	35
Glycerinsorbitanfettsäureester (Arlacel 481)	6,000	40
Mikrokristallines Wachs (Lunacera M)	1,000	
Neutralöl	3,000	
Paraffinöl	19,000	
Magnesiumstearat	1,000	45
Propylenglycol	3,700	
Magnesiumsulfat ($MgSO_4 \cdot 7 H_2O$)	0,700	
UCS	1,000	
Wasser VES, ad	100,000	50

Beispiel 11

W/O-Emulsion

	Gew.-%	55
Polyoxyethylen-Glycerin-Sorbitan-Fettsäureester (Arlacel 988)	3,600	
Polyoxyethylen-Fettsäureester (Arlacel 989)	1,400	60
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	2,000	
Mineralöl, DAB 9	25,000	
Paraben-Mischung	nach Belieben	
Magnesiumsulfat ($MgSO_4 \cdot 7 H_2O$)	0,700	
UCS	1,250	
Wasser VES, ad	100,000	65

Beispiel 12

W/O-Lotion

	Gew.-%	
5		
	Glycerinsorbitanfettsäureester (Arlacel 481)	1,300
	Polyoxyethylen-Fettsäureester (Arlacel 989)	3,700
10	Neutralöl (Miglyol)	6,000
	Paraffinöl, DAB 9	14,000
	Propylenglycol	3,800
	Magnesiumsulfat ($MgSO_4 \cdot 7 H_2O$)	0,700
	UCS	0,060
15	Wasser VES, ad	100,000

Beispiel 13

20 O/W-Emulsion

	Gew.-%	
25		
	PEG-100-Stearate (Arlacel 165)	5,000
	Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000
	Mineralöl, DAB 9	25,000
	Paraben-Mischung	nach Belieben
	UCS	0,325
30	Wasser VES, ad	100,000

Beispiel 14

35 O/W-Emulsion

	Gew.-%	
40		
	Polysorbate-60 (Tween 60)	3,000
	Sorbitan Stearate (Arlacel 60)	2,000
	Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000
	Mineralöl, DAB 9	25,000
	Paraben-Mischung	nach Belieben
45	UCS	0,035
	Wasser VES, ad	100,000

Beispiel 15

50 Kationenaktive Emulsion

	Gew.-%	
55		
	Distearyldimethylammoniumchlorid (Genamin DS AC)	5,000
	Vaseline, DAB 9	5,000
	Isopropylpalmitat	2,000
	Cetylalcohol	1,000
	Siliconöl	0,100
60	Propylparaben	0,100
	Methylparaben	0,100
	Glycerin	4,000
	UCS	0,090
65	Wasser VES, ad	100,000

Beispiel 16

Ionische Emulsion

	Gew.-%	5
Natrium Cetearylulfat (Emulgade F)	6,000	
Mineralöl, DAB 9	25,000	
Paraben-Mischung	nach Belieben	
UCS	0,450	10
Wasser VES, ad	100,000	

Beispiel 17

15

Ionische O/W-Emulsion

	Gew.-%	20
Stearinsäure	5,000	
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000	
Mineralöl, DAB 9	25,000	
Paraben-Mischung	nach Belieben	
Triethanolamin	1,000	25
UCS	0,080	
Wasser VES, ad	100,000	

Nachweis der durch cis-Urocaninsäure bewirkten Suppression der durch DNFB (Dinitrofluorbenzol) induzierten Kontaktallergie

30

Material und Methoden

Versuch (1)

35

Testtiere: Als Testtiere wurden zehn naive, syngene weibliche Mäuse (Alter: 12–14 Wochen) je Gruppe in den Experimenten gewählt.

Urocaninsäure: trans-Urocaninsäure wurde von Sigma (München, BRD) geliefert. Für die Isomerisierung wurde die trans-Urocaninsäurelösung (1% in doppelt destilliertem Wasser, mit NaOH auf pH 6,9 gepuffert) mit einer Osram Vitalux Lampe bestrahlt, wobei eine 50%ige Umwandlung des trans- zum cis-Isomeren erfolgte, kontrolliert durch HPLC-Analyse.

Die Lösung des cis/trans-Racemates wurde durch einen 0,1 µm Millipore Filter passiert und in die Wasserphase eine O/W-Crème (1 mg Urocaninsäure/ml Crème). Die O/W-Crème ohne Urocaninsäure (Placebo) diente als Kontrolle (siehe Tabelle 3).

40

45

Induktion und Nachweis der Kontaktallergie auf DNFB

DNFB wurde von Sigma (München, BRD) geliefert und als Allergen benutzt, um eine Kontaktallergie (Delayed Hypersensitivity Reaction, DH) hervorzurufen. Vor der Sensibilisierung mit DNFB wurden 10 Mäuse je Gruppe während des Verlaufes von 3 Tagen täglich mit 100 µl Urocaninsäurecrème (Gruppe A) bzw. Placebo (Gruppe B) auf einer rasierten Hautfläche (6 cm²) der Bauchregion behandelt.

50

5 Stunden nach der letzten topischen Applikation der Crèmes wurden die Mäuse beider Gruppen durch epikutane Behandlung der rasierten Hautflächen mit 30 µl einer 0,6%igen DNFB-Lösung in Aceton/Olivenöl (4 : 1) sensitiviert.

55

8 Tage nach der Sensibilisierung wurden die Mäuse der Gruppe A mit 10 µl der Urocaninsäurecrème (Datengruppe A II) auf der Oberfläche eines Ohres bzw. 10 µl der Placeocrème (Datengruppe A I) auf der Oberfläche des anderen Ohres eingerieben. Gleichzeitig wurden die Mäuse der Gruppe B mit 10 µl der Urocaninsäurecrème (Datengruppe B II) auf der Oberfläche eines Ohres bzw. 10 µl der Placeocrème (Datengruppe B I) auf der Oberfläche des anderen Ohres eingerieben. Die Verteilung der behandelten Ohren (links oder rechts) wurde in beiden Tiergruppen durch Zufall entschieden.

60

Einen Tag darauf wurde die Dicke beider Ohren aller Gruppen mittels eines Mikrometers gemessen, um die Grundwerte zu ermitteln.

Danach wurden alle Mäuse auf der Oberfläche beider Ohren mit je 20 µl DNFB (0,5%) behandelt. 24 Stunden später wurde die Dicke der Ohren erneut gemessen.

65

Die DH-Antwort wurde als der durchschnittliche Zuwachs der Ohrendicke je Maus berechnet (netto-Ohrenschwellung). Der Prozentsatz der DH-Suppression für die Ohren mit bzw. ohne Wirkstoffbehandlung wurde gemäß der Formel

$$\text{DH-Suppr.} = 100 - \frac{100 \cdot \text{netto-Ohrenschwellung (Gruppe A)}}{\text{netto-Ohrenschwellung (Gruppe B)}} (\%)$$

5 Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde durch den Wilcoxon U-Test errechnet.

Ergebnisse (s. Tabelle 1)

10 Die arithmetischen Mittelwerte der Ohrendicke in beiden Mäusegruppen vor der DNFB-Behandlung waren statistisch nicht unterschiedlich. Jedoch 24 Stunden nach der DNFB-Behandlung war die Ohrendicke der Datengruppe B I (s. Tabelle 1) im Vergleich zur Datengruppe A I signifikant angewachsen.

In Datengruppe A II war die DH-Antwort im Vergleich zu Datengruppe B I hochsignifikant supprimiert (58,3% Suppression) und im Vergleich zu den Datengruppen A I und B II signifikant supprimiert.

15 Diese Daten beweisen, daß entweder prophylaktische Behandlung mit cis-Urocaninsäure enthaltenden Formulierungen oder, falls die Sensibilisierung bereits eingetreten ist, die Behandlung mit cis-Urocaninsäure enthaltenden Formulierungen Schutz vor DH-Reaktionen bietet.

Tabelle 1

20 Effekt von O/W-Crèmes mit und ohne Urocaninsäure auf die DH-Antwort gegen DNFB

	Datengruppe	von Tag 1–3 behandelt mit (Abdomen)	am Tage 11 behandelt mit (Ohr)	Ohrschwellung am Tage 13
25	A I	Wirkstoff	Placebo	7,96 (0,90)
	A II	Wirkstoff	Wirkstoff	4,95 (0,98)
30	B I	Placebo	Placebo	11,87 (1,07)
	B II	Placebo	Wirkstoff	7,33 (0,57)

Wirkstoff = Crème mit Urocaninsäure

Placebo = Crème ohne Urocaninsäure

35 Die Werte für die Ohrschwellung (Dickenzuwachs) wurden gemessen in $\text{mm} \cdot 10^{-2}$. Die Werte in Klammern bedeuten die Standardabweichung des Mittelwertes.

Die Verhältnisse der Gruppen zueinander (Suppression der Ohrschwellung in %) betragen:

A I : B I = 32,1%

40 A II : A I = 37,9%

A II : B I = 58,3%

A II : B II = 32,5%

B II : A I = 8,0%

B II : B I = 38,3%

Versuch (2)

Testtiere: Wie in Versuch (1).

50 Urocaninsäure: Wie in Versuch (1)

Die Lösung des cis/trans-Racemates wurde durch einen 0,1 μm Millipore Filter passiert und in die Wasserphase eine O/W-Crème (1 mg Urocaninsäure/ml Crème) eingearbeitet. Die Crème enthielt zusätzlich 0,75 Gew.-% gamma-Linolensäure.

55 Die Crème ohne Urocaninsäure, aber mit gamma-Linolensäure (Placebo) diente als Kontrolle (s. Tabelle 2).

Induktion und Nachweis der Kontaktallergie auf DNFB

60 Vor der Sensibilisierung mit DNFB wurden 10 Mäuse je Gruppe während des Verlaufes von 3 Tagen täglich mit 100 μl Urocaninsäurecrème (Gruppe C) bzw. Placebo (Gruppe D) auf einer rasierten Hautfläche (6 cm^2) der Bauregion behandelt.

5 Stunden nach der letzten topischen Applikation der Crèmes wurden die Mäuse beider Gruppen durch epikutane Behandlung der rasierten Hautflächen mit je 30 μl einer 0,6%igen DNFB-Lösung in Aceton/Olivenöl (4 : 1) sensitiviert.

65 8 Tage nach der Sensitivierung wurden die Mäuse der Gruppe C mit 10 μl der Urocaninsäurecrème (Datengruppe C II) auf der Oberfläche eines Ohres bzw. 10 μl der Placebocrème (Datengruppe C I) auf der Oberfläche des anderen Ohres eingerieben. Gleichzeitig wurden die Mäuse der Gruppe D mit 10 μl der Urocaninsäurecrème (Datengruppe D II) auf der Oberfläche eines Ohres bzw. 10 μl der Placebocrème (Datengruppe D I) auf der

DE 41 21 030 A1

Oberfläche des anderen Ohres eingerieben. Die Verteilung der behandelten Ohren (links oder rechts) wurde in beiden Tiergruppen durch Zufall entschieden.

Einen Tag darauf wurde die Dicke beider Ohren aller Gruppen mittels eines Mikrometers gemessen, um die Grundwerte zu ermitteln.

Danach wurden alle Mäuse auf der Oberfläche beider Ohren mit je 20 µl DNFB (0,5%) behandelt. 24 Stunden später wurde die Dicke der Ohren erneut gemessen.

Die DH-Antwort wurde als der durchschnittliche Zuwachs der Ohrendicke je Maus berechnet (netto-Ohrenschwellung). der Prozentsatz der DH-Suppression für die Ohren mit bzw. ohne Wirkstoffbehandlung wurde gemäß der Formel

$$\text{DH-Suppr.} = 100 - \frac{100 \cdot \text{netto-Ohrenschwellung (Gruppe C)}}{\text{netto-Ohrenschwellung (Gruppe D)}} (\%)$$

Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde durch den Wilcoxon U-Test errechnet.

Ergebnisse (s. Tabelle 2)

Die arithmetischen Mittelwerte der Ohrendicke in beiden Mäusegruppen vor der DNFB-Behandlung waren statistisch nicht unterschiedlich. Jedoch 24 Stunden nach der DNFB-Behandlung war die Ohrendicke der Datengruppe D I (s. Tabelle 2) im Vergleich zu Datengruppe C I signifikant angewachsen.

In Datengruppe C II war die DH-Antwort im Vergleich zu Datengruppe D I hochsignifikant supprimiert (65,6% Suppression) und im Vergleich zu den Datengruppen C I und D II signifikant supprimiert.

Diese Daten beweisen, daß entweder prophylaktische Behandlung mit cis-Urocaninsäure und gamma-Linolensäure enthaltenden Formulierungen oder, falls die Sensitivierung bereits eingetreten ist, die Behandlung mit cis-Urocaninsäure und gamma-Linolensäure enthaltenden Formulierungen Schutz vor DH-Reaktionen bei Allergenkontakt bietet.

Tabelle 2

Effekt von O/W-Crèmes mit und ohne Urocaninsäure auf die DH-Antwort gegen DNFB

Datengruppe	von Tag 1–3 behandelt mit (Abdomen)	am Tage 11 behandelt mit (Ohr)	Ohrenschwellung am Tage 13
C I	Wirkstoff	Placebo	7,74 (0,87)
C II	Wirkstoff	Wirkstoff	4,02 (1,02)
D I	Placebo	Placebo	11,70 (1,01)
D II	Placebo	Wirkstoff	6,99 (0,70)

Wirkstoff = Crème mit Urocaninsäure und gamma-Linolensäure
Placebo = Crème ohne Urocaninsäure, mit gamma-Linolensäure

Die Werte für die Ohrenschwellung (Dickezuwachs) wurden gemessen in mm · 10⁻². Die Werte in Klammern bedeuten die Standardabweichung des Mittelwertes.

Die Verhältnisse der Gruppen zueinander (Suppression der Ohrenschwellung in %) betragen:

C I : D I = 33,8%
C II : C I = 48,1%
C II : D I = 65,6%
C II : D II = 42,5%
D II : C I = 9,7%
D II : D I = 40,3%

Versuch (3)

Versuch auf antiphlogistische Wirkung

Nach UV-Bestrahlung (Sol 3, Firma Höhle) wurde die bestrahlte Haut (Fläche der Bestrahlungsfenster 1,0 · 1,2 cm², Rücken der Testpersonen) mit den Testpräparaten eingecremt.

(a) Testpräparat A wurde bei 14 Probanden [Alter: 31,2 Jahre (Mittelwert), Standardabweichung 7,7 Jahre] unmittelbar nach UV-Bestrahlung und ein weiteres Mal nach 6 Stunden aufgetragen. Die Crèmes wurden abgewogen, so daß die applizierte Menge 2 mg/cm² entsprach.

(b) Testpräparat B wurde bei 14 Probanden unmittelbar nach UV-Bestrahlung und ein weiteres Mal nach 6 Stunden aufgetragen. Die Crèmes wurden abgewogen, so daß die applizierte Menge 2 mg/cm² entsprach.

DE 41 21 030 A1

(c) Testpräparat C wurde bei 14 Probanden unmittelbar nach UV-Bestrahlung und ein weiteres Mal nach 6 Stunden aufgetragen. Die Crèmes wurden abgewogen, so daß die applizierte Menge 2 mg/cm² entsprach.
(d) Testpräparat D wurde bei 14 Probanden unmittelbar nach UV-Bestrahlung und ein weiteres Mal nach 6 Stunden aufgetragen. Die Crèmes wurden abgewogen, so daß die applizierte Menge 2 mg/cm² entsprach.

5

Ergebnisse

Die entstehenden Erytheme wurden 24 Stunden nach Bestrahlung visuell beurteilt:

(a) 12 Personen: schwaches Erythem, 2 Personen: deutliches Erythem;
10 (b) 13 Personen: deutliches Erythem, 1 Person: schwaches Erythem;
(c) 13 Personen: kein Erythem, 1 Person: schwaches Erythem;
(d) 10 Personen: deutliches Erythem, 3 Personen: leichtes Erythem, 1 Person — schweres Erythem.

Versuch (4)

15

Auf die volaren Unterarme einer Versuchsperson mit Nickelallergie wurde 3 Tage lang, einmal täglich, eine O/W-Crème der Zusammensetzung E (linker Arm) und eine O/W-Crème der Zusammensetzung F (rechter Arm, Placebo) aufgetragen. Unmittelbar nach dem letzten Auftragen wurden beide Unterarme mit 20 µl einer Zubereitung aus 0,1 Gew.-% NiSO₄ in Vaseline behandelt. Die Reaktionen wurden 72 Stunden nach Applikation des 20 Allergens visuell beurteilt. Wo der mit Placebo behandelte Unterarm eine deutliche allergische Reaktion zeigte, war am mit Wirkstoff behandelten Arm nur eine sehr schwache Rötung sichtbar.

Versuch (5)

25

Eine an Psoriasis leidende Versuchsperson wurde über einen Zeitraum von sechs Wochen mit (5.1) einer Zusammensetzung gemäß Crème A in der Gegend um den linken Ellbogen, (5.2) einer Zusammensetzung gemäß Crème B in der Gegend um den rechten Ellbogen behandelt. Beide Ellbogen zeigten vor dem Versuch Psoriasissymptome, nämlich Plaqueformen.

30

Ergebnis

Nach sechs Wochen waren die Psoriasissymptome am linken Arm zurückgegangen, am rechten Arm waren sie unverändert geblieben.

35

Versuch (6)

Eine an schwerer Psoriasis leidende Versuchsperson wurde über einen Zeitraum von sechs Wochen mit (6.1) einer Zusammensetzung gemäß Crème C in der Gegend um den linken Ellbogen, (6.2) einer Zusammensetzung gemäß Crème D in der Gegend um den rechten Ellbogen behandelt.

40

Beide Ellbogen zeigten vor dem Versuch schwere Psoriasissymptome, nämlich Plaqueformen.

Ergebnis

Nach sechs Wochen waren die Psoriasissymptome am linken Arm zurückgegangen, am rechten Arm waren sie unverändert geblieben.

Tabelle 3

Zusammensetzungen gemäß den Versuchen (1)–(6)

50

Die wirkstoffhaltige Crème A hatte die Zusammensetzung

55

Gew.-%

Ceteareth-20	3,00
Cetylstearylalcohol	8,00
Vaseline	10,00
Mineralöl	10,00
UCS	1,00
Wasser VES	68,00

60

65

DE 41 21 030 A1

Der Placebo B hatte die Zusammensetzung

	Gew.-%	
Ceteareth-20	3,00	5
Cetylstearylalcohol	8,00	
Vaseline	10,00	
Mineralöl	10,00	
Wasser VES	69,00	10

Die wirkstoffhaltige Crème C hatte die Zusammensetzung

	Gew.-%	
Ceteareth-20	3,00	15
Cetylstearylalcohol	8,00	
Vaseline	10,00	
Mineralöl	10,00	20
UCS	1,00	
gamma-Linolensäure	0,75	
Wasser VES	67,25	

Der Placebo D hatte die Zusammensetzung

	Gew.-%	
Ceteareth-20	3,00	30
Cetylstearylalcohol	8,00	
Vaseline	10,00	
Mineralöl	10,00	
gamma-Linolensäure	0,75	35
Wasser VES	68,25	

Die wirkstoffhaltige Crème E hatte die Zusammensetzung

	Gew.-%	
Ceteareth-20	3,00	40
Cetylstearylalcohol	8,00	
Vaseline	10,00	
Mineralöl	10,00	45
UCS	2,00	
Wasser VES	67,00	

Der Placebo F hatte die Zusammensetzung

	Gew.-%	
Ceteareth-20	3,00	55
Cetylstearylalcohol	8,00	
Vaseline	10,00	
Mineralöl	10,00	
Wasser VES	69,00	60

Patentansprüche

- Dermatologische Zusammensetzungen mit einem wirksamen Gehalt an cis-Urocaninsäure und/oder deren Derivate, insbesondere der Ester und der physiologisch verträglichen Salze. 65
- Dermatologische Zusammensetzungen mit einem Gehalt an 0,00001 mg/ml bis 60 mg/ml cis-Urocaninsäure.

3. Zusammensetzungen nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren und/oder deren Derivate.

4. Zusammensetzungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die ungesättigten Fettsäuren gewählt werden aus der Gruppe gamma-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure, Ölsäure, sowie deren Derivate, vorteilhaft die entsprechenden Ester und Salze.

5. Zusammensetzungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration an ungesättigten Fettsäuren 0,2—2,0 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, beträgt.

6. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1—4, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Gemisch aus cis- und trans-Urocaninsäure enthalten, insbesondere ein Racemat aus cis- und trans-Urocaninsäure.

10 7. Verfahren zur Herstellung von Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß trans-Urocaninsäure Ultraviolettrstrahlung ausgesetzt wird, wobei ein Gemisch aus cis- und trans-Isomeren entsteht und dieses Gemisch in dermatologische Formulierungen eingearbeitet wird.

8. Verwendung dermatologischer Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1—5 zur Behandlung und Prophylaxe entzündlicher oder allergischer Dermatosen, Psoriasis, Neurodermitis und Autoimmunkrankheiten, z. B. Vitiligo, Pruritus, Alopecia areata, Ichthyose und Atopie sowie zur Pflege und Wiederherstellung empfindlicher oder beanspruchter Haut.

15 9. Verwendung von cis-Urocaninsäure oder Gemischen aus cis- und trans-Urocaninsäure in topischen Zubereitungen.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65